

臨床レポート

黒毛和種子牛における出生後早期の鼻腔粘膜ワクチンと 牛細菌性肺炎3種混合ワクチンの 併用プログラムによる呼吸器病発症予防効果の検証

小林知也¹⁾, 加藤惇郎¹⁾, 吉田晴香¹⁾, 氏家 健²⁾

【緒言】

牛呼吸器病症候群 (Bovine respiratory disease complex: BRDC) は、宿主、病原体および環境の要因が相互に影響しあう複合病で、牛ヘルペスウイルス1 (BHV-1)、牛RSウイルス (RS)、牛パラインフルエンザウイルス3型 (PI3) などに代表されるウイルスや *Manhaemia haemolytica* (M.h), *Pasteurella multocida* (P.m), *Histophilus somni* (H.s) および *Trueperella pyogenes* などが病原微生物として知られている [1]。また、宿主の抵抗性を低下させる環境要因には、冷氣や乾燥、アンモニアが挙げられる。これらは、気管支粘膜上皮細胞を傷害し、気道被覆液の産生や排除速度を低下させ、生体の病原体排除能力を抑制する [2]。さらに、ウイルスや一般細菌に加えて、*Mycoplasma* spp. の感染も BRDC を憎悪させる要因と考えられており、*Mycoplasma bovis* (M.b) と M.h の複合感染では、それぞれの単独感染より病変が重篤化することが報告されている [3]。このように BRDC は、ストレス感作や病原微生物による感染が複雑に絡み合って発生するため、早期の的確な診断が難しく、慢性化した場合には完治が困難で、経済的被害が大きい疾患である。

BRDC におけるウイルス感染への対策には、鼻腔粘膜ワクチン (TSV-3, ゴエティス・ジャパン (株), 東京) が有用とされ、生後1週間以内の子牛に投与したところ移行抗体の影響を受けず良好な免疫応答が得られたと報告されている [4, 5]。また、M.h, P.m および H.s 感染に対しては、牛細菌性肺炎3種混合ワクチン (“京都微研” キャトルバクト3, (株) 微生物化

学研究所, 京都) が有用とされ、生後1週齢から4週齢の黒毛和種若齢子牛に投与したところ、抗体価が有意に高値を示したと報告されている [6]。しかし、これらを併用したワクチンプログラムを実施した報告はほとんど見当たらない。

今回、BRDC 難治症例が著増した管内1農場において、出生後早期に鼻腔粘膜ワクチンと牛細菌性肺炎3種混合ワクチンを併用するワクチンプログラムを実施した結果、BRDC を原因とする死亡・廃用事故が大きく低減し、農場の損害防止の一助となったため報告する。

【材料および方法】

対象農場は親牛約50頭を飼養する管内の黒毛和種繁殖農場で、2017年から1~3か月齢の子牛のBRDCが増加していた。2019年には、BRDCを原因とした子牛の死亡事故が5件発生し、原因検索のため鼻腔スワブ検査を実施したところ P.m, M.h, H.s および M.b が分離された。

そこで、本農場において、BRDC 発症件数の低減を目標に2020年10月からTSV3とキャトルバクト3を併用したワクチンプログラム (以下、本プログラムとする) を実施した (図1)。すなわち、生後1週齢未満の子牛に対しTSV-3を2ml鼻腔内に接種し、この初回投与から1週間後および3週間後にキャトルバクト3を1mlずつ筋肉内に接種した。

ワクチンプログラムの効果を検証するため、BRDCの発症件数 (初診カルテ数)、発症率 (BRDC 発症件

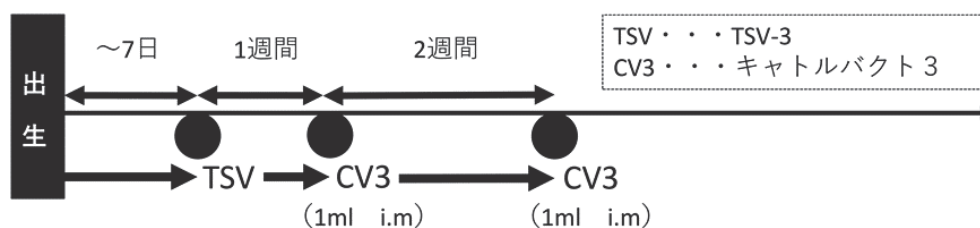


図1 ワクチンプログラムの概要

数／出生頭数），死亡廃用率（BRDC による死亡廃用件数／出生頭数），平均診療回数（平均値±標準偏差），病傷事故給付点数（B 総点数）および月齢別発症件数を病傷事故診療簿データベースより抽出し，本プログラム実施前（2017～2020 年度）と実施後（2021 年度）で比較検討した．なお，今回 BRDC には肺炎と気管支炎のほかに，起因菌や感染経路がこれらと同様である中耳炎 [7] も集計に加えた．また，本プログラム実施前後で農場の子牛を無作為抽出し，鼻腔スワブを採取して菌分離を行い，分離された菌種において抗菌薬に対する薬剤感受性を調べた．P.m と M.h では感受性・中間・耐性の割合を算出し，M.b では本プログラム実施前の第 1 回および第 2 回，本プログラム実施後の第 3 回のそれぞれで分離された株について最小発育阻止濃度（MIC）を測定し，50% の菌株の発育を阻止した MIC を MIC₅₀，90% の菌株の発育を阻止した MIC を MIC₉₀ として表した．また，岩手県南地域における M.b の薬剤感受性を調査した既報 [8] での MIC₅₀ と MIC₉₀ を対照として用い，比較検討を行った．

本プログラム実施前後の発症率と死亡廃用率についてはフィッシャーの正確確率検定，平均診療回数と月齢別発症件数についてはマン・ホイットニー検定を用いて比較検討し，危険率 5% 未満で有意差ありとした．

【成績】

本プログラムの実施前後の BRDC の発症状況は表 1 に示した通りである（表 1）．発症件数は本プログラム実施後に，実施前と比較して半数以下に減少し，発症率は 2021 年度において，2017～2020 年度と比較して有意（全て $P<0.01$ ）な低値を示した．また，2021 年度の死亡廃用件数は 0 件で，死亡廃用率は 2018～2020 年度と比較して有意（全て $P<0.05$ ）な低値を示した．平均診療回数は本プログラム実施前後で有意な差はなかった．また，2021 年度の病傷事故給付点数は，前年度比で 49.2%，金額として約 387,800 円減少した．月齢別発症件数では，本プログラム実施後，全ての時期において実施前と比較して BRDC の発症数が減少した（図 2）．

薬剤感受性に関して，P.m では tylosin において，M.h では tylosin，kanamycin および thiamphenicol において本プログラム実施後に改善傾向が認められた（図 3）．M.b では，florfenicol および thiamphenicol において，本プログラム実施前では MIC₅₀ および MIC₉₀ ともに既報値より高値を示したが，実施後は全て既報値以下に低下した（表 2）．また，tulathromycin において，本プログラム実施後に MIC₅₀ が実施前と比較して低値を示した（表 2）．一方で，enrofloxacin の MIC₅₀ と MIC₉₀ は本プログラムの実施前後で変化せず，既報と比べても低値を維持していた．

表 1. 病傷事故診療簿より抽出した BRDC 発症件数等

	年度				
	2017	2018	2019	2020	2021
発症件数（件）	41	34	38	34	17
発症率（％）	74**	69**	61**	69**	31
死亡廃用率（％）	ND	12*	13*	12*	0
平均診療回数（回）	4.2 ± 2.7	3.4 ± 2.3	6.2 ± 4.0	7.2 ± 6.3	5.1 ± 2.8
病傷事故給付点数 [B 総点数]（点）	58932	41830	70971	78798	40019

* $p<0.05$ ，** $p<0.01$ ，vs 2021

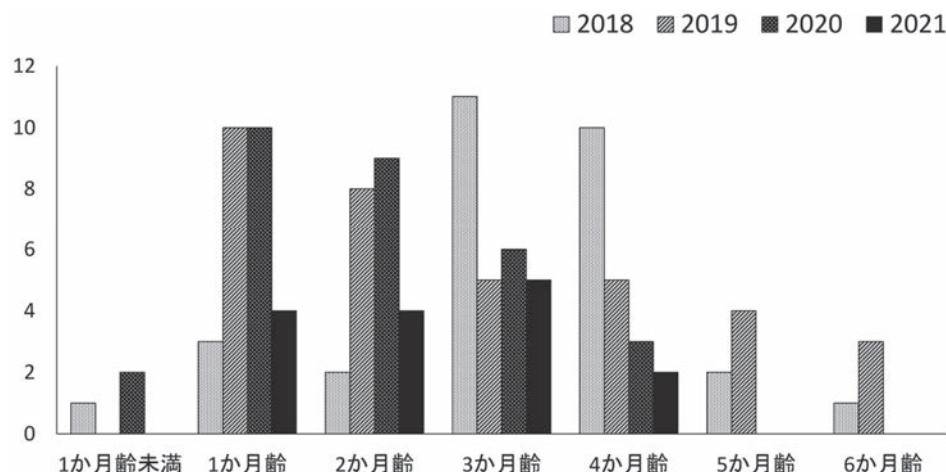


図2 2018年度～2021年度におけるBRDCの月齢別発生件数

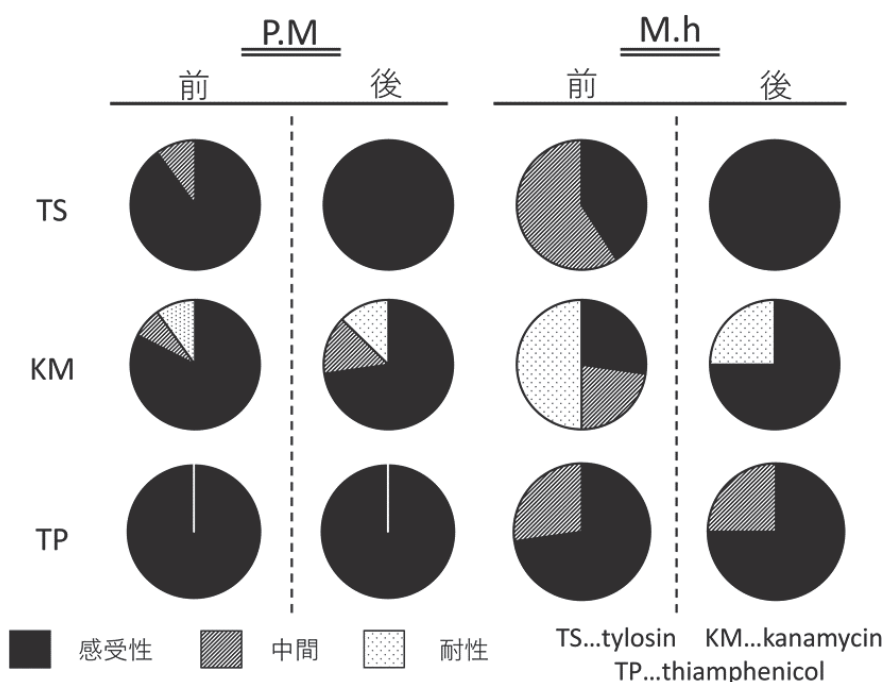


図3 ワクチンプログラム実施前後の *Pasteurella multocida* (P.m) および *Mannheimia haemolytica* (M.h) の薬剤感受性

表2. ワクチンプログラム実施前後の *Mycoplasma bovis* (M.b) のMICの推移

薬剤	測定回 ¹⁾	実施	最小発育阻止濃度 (MIC : $\mu\text{g/ml}$)											MIC ₅₀ ²⁾		MIC ₉₀ ³⁾		
			≤ 0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	>128	測定値	既報値 ⁴⁾	測定値	既報値 ⁴⁾
florfenicol	第1回	前								1	6	2			16		32	
	第2回	後								1	6	6			16	4	32	8
	第3回						1	2					4		4			
thiamphenicol	第1回	前								1	6	2			16		32	
	第2回	後								1	6	6			16	8	32	16
	第3回						1	2					4		4			
enrofloxacin	第1回	前			6	3									0.25		0.5	
	第2回	後			11	1		1							0.25	0.5	0.5	16
	第3回			1	1	1							0.25		0.5			
tulathromycin	第1回	前													ND		ND	
	第2回	後			5	6	1							1	0.5	—	1	—
	第3回		1	1				1					0.12		2			

1) 第1回: 2019/8/28 採材 第2回: 2020/7/3 採材 第3回: 2022/2/15 採材

2) 50%の菌株の発育を阻止したMIC 3) 90%の菌株の発育を阻止したMIC

4) 戸塚ら, 岩手県南地域において分離された *Mycoplasma bovis* の薬剤感受性調査, 岩獣会報, 47, 57-61 (2021)

【考察】

従来、筆者は子牛の BRDC に対して、症状緩和のための抗菌薬および解熱消炎剤の投与を中心とした治療計画を立てていた。しかし、本農場では BRDC 罹患子牛の増加と薬剤無効症例の増加から死亡・廃用事故が増加し、薬剤投与による個体診療のみでは損害防止を図れず、発病原因の究明とそれに基づくワクチンプログラムの構築を迫られた。そこで今回、鼻腔スワブから分離された菌を参考に、出生後早期の TSV3 投与とキャトルバクト 3 を併用したワクチンプログラムを実施した結果、BRDC の発症を低減することができた。

若齢子牛の P.m, M.h および H.s 感染に対して、キャトルバクト 3 の有効性が報告されている。Mori ら [9] は、移行抗体を保有するホルスタイン種子牛に対して、5~12 日齢時とその 2~4 週後にキャトルバクト 3 をそれぞれ接種したところ、対照群と比較して P.m, M.h および H.s に対する抗体価が接種後に高値を示したと報告している。また、黒毛和種子牛を用いた試験でも同様に、対照群と比較して抗体価が高値を示したほか、呼吸器病の発生も少なかったと報告されている [6]。今回、1 か月齢あたりから BRDC が頻発していた農場において鼻腔スワブ検査をしたところ、P.m, M.h および H.s が分離されたため、キャトルバクト 3 の早期接種を採択した。一方で、M.b も高率で分離されたものの、本菌に対する有効な予防手段は現在確立されていない。M.b は好中球の機能抑制を引き起こし、それにより自然免疫応答も抑制されることが報告されている [10]。本農場では中耳炎も BRDC と併発し、難治症状を示して診療回数や死亡廃用事故の増加の一因となっており、同菌の関与が強く疑われたため対策を講じる必要があった。TSV3 は投与後速やかに鼻腔粘膜面での自然免疫能を刺激し、局所でのインターフェロン放出も起こすこと [11] から、非特異的な感染防御の向上にも関与している可能性が推察される。これらのことから、TSV3 を早期に接種し、BRDC の成立に寄与するウイルス感染 [1] を予防し、さらに、自然免疫の活性化を図ることで、M.b による BRDC 増悪化のリスク軽減を試みた。これらのワクチンの併用が奏功し、本農場において BRDC の発症や重症化を抑制できたと考えられた。

さらに、本プログラムの実施は農場の病原微生物の抗菌薬に対する感受性の変化をもたらした。一般に耐性菌の出現と抗菌薬の使用量との間には正の相関があるといわれており [12]、加藤ら [13] は健康牛由来分離菌の薬剤感受性に基づく抗菌薬選択が治療

効果の高さと抗菌薬の慎重使用に役立つことを報告している。本プログラム実施前に分離された M.b の florfenicol と thiamphenicol の MIC₅₀ は既報 [8] の成績と比較して高値を示しており、耐性化が疑われた。しかし、本プログラム実施後にそれぞれ低値を示した。また、他の薬剤や菌種においても感受性の改善傾向が認められた。これらは、本プログラムの実施により BRDC の発症数が減少したこと、および、過去の治療歴や臨床効果に依拠した経験的な抗菌薬の使用が低減したことにより、農場内の病原微生物の抗菌薬に対する感受性の改善へとつながったと考えられた。

加えて、BRDC が減少することで、同症に起因した死亡・廃用の転帰をたどる個体も減少したことは、農場の経済的損失の低減の観点からも本プログラムの有用性を示唆する結果となった。ワクチンに関連する総費用は大きく見積もっても子牛 1 頭当たり 7,000 円程度であり、BRDC 発症で発生する治療費や市場売却までの BRDC の再発の危険度を考慮すれば費用対効果は高いと思われる。本プログラムの実施により、BRDC の発症数と死亡廃用数が減少し、病原微生物の薬剤感受性が改善したことから、本プログラムは子牛の BRDC 発症をコントロールする上で、有効な手法の一つとなり得ると考えられる。

稿を終えるにあたり、薬剤感受性試験にご協力いただいた、明治アニマルヘルス株式会社漆山竣介氏、ワクチンの情報提供をいただいた、ささえあ製薬株式会社尾之上一茂氏、岩手県南家畜保健衛生所関係各位に深謝する。

【引用文献】

- [1] 播谷亮：牛の呼吸器病の病理，家畜感染症学会誌，2，85-97（2013）
- [2] Caswell JL：Failure of respiratory defenses in the pathogenesis of bacterial pneumonia of cattle, Vet Pathol, 51, 393-409（2014）
- [3] Houghton SB, Gourlay RN：Synergism between *Mycoplasma bovis* and *Pasteurella haemolytica* in calf pneumonia, Vet Rec, 113, 41-42（1983）
- [4] Ellis JA, Gow SP, Mahan S：Duration of immunity to experimental infection with bovine respiratory syncytial virus following intranasal vaccination of young passively immune calves, J Am Vet Med Assoc, 243, 1602-1608（2013）
- [5] Erickson NEN, Berenik A, Lardner H, et al：Evaluation of bovine respiratory syncytial virus (BRSV) and bovine herpesvirus (BHV) specific

- antibody responses between heterologous and homologous prime-boost vaccinated western Canadian beef calves, *Can Vet J*, 62, 37-44 (2021)
- [6] 乙丸孝之介, 大石祥子, 藤村裕ら: 黒毛和種若齢子牛に対する *Pasteurella multocida*, *Mannheimia haemolytica*, *Histophilus somni* 混合不活化ワクチンの呼吸器病予防効果, 日獣会誌, 74, 127-131 (2021)
- [7] Bringhenti L, Pallu M, Silva JC, et al : Effect of treatment of pneumonia and otitis media with tildipirosin or florfenicol + flunixin meglumine on health and upper respiratory tract microbiota of preweaned Holstein dairy heifers, *J Dairy Sci*, 104, 10291-10309 (2021)
- [8] 戸塚知恵, 大山貴行, 秦英司: 岩手県南地域において分離された *Mycoplasma bovis* の薬剤感受性調査, 岩獣会報, 47, 57-61 (2021)
- [9] Mori K, Kato T, Yokota O, et al : Field trial of primary and booster dose of inactivated vaccine against bovine respiratory bacteria in young Holstein Calves, *J Vet Res*, 64, 223-230 (2020)
- [10] Gondaira S, Higuchi H, Nishi K : *Mycoplasma bovis* escapes bovine neutrophil extracellular traps, *Vet Microbiol*, 199, 68-73 (2016)
- [11] Cortese VS, Woolums A, Hurley DJ : Comparison of interferon and bovine herpesvirus-1-specific IgA levels in nasal secretions of dairy cattle administered an intranasal modified live viral vaccine prior to calving or on the day of calving, *Vet Immunol Immunopathol*, 187, 35-41 (2017)
- [12] 田村豊: 動物用抗菌剤の使用動向と薬剤耐性菌対策—特に診療獣医師の果たす役割について—, 日獣会誌, 56, 685-691 (2003)
- [13] 加藤敏英, 山本高根, 小形芳美ら: 薬剤感受性に基づいた牛呼吸器感染症治療プログラムの臨床効果, 日獣会誌, 61, 294-298 (2008)

